

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Juli 2005 (28.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/068606 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12M 1/26,
G01N 1/20, 1/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/050115

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Januar 2005 (12.01.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 001 916.9 14. Januar 2004 (14.01.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.
[DE/DE]; Hofgartenstr. 8, 80539 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SANN, Heiner
[DE/DE]; Coquiststr. 18a, 39104 Magdeburg (DE).
FRANZ, Detlef [DE/DE]; Mainweg 26, 06217 Merseburg
(DE). BOCK, Andreas [DE/DE]; Uhlandstr. 7, 39114
Magdeburg (DE). STOLL, Klaus Dieter [DE/DE]; Breit-
eweg 79, 39179 Barleben (DE). REICHL, Udo [DE/DE];
Wildpfad 8, 30938 Burgwedel (DE).

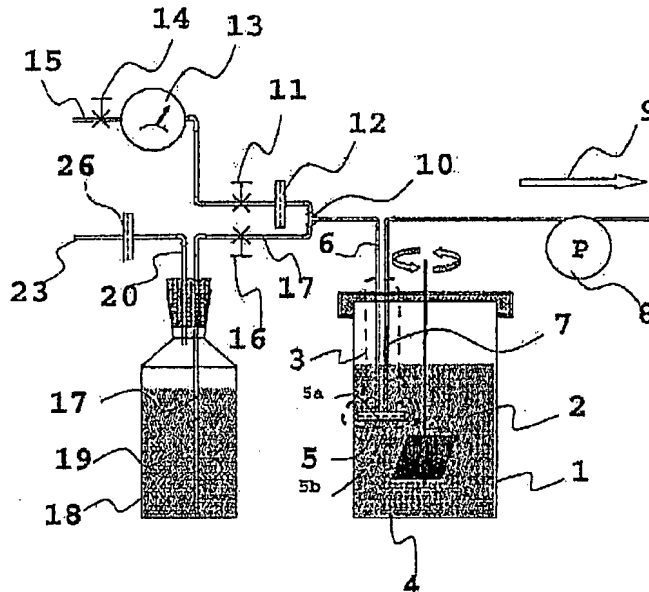
(74) Anwalt: Patent- und Rechtsanwaltskanzlei HANNKE
& PARTNER; C. Hannke, B. Bittner, Ägidienplatz 7,
93047 Regensburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR TAKING SAMPLES

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR PROBENAHME



(57) Abstract: The invention relates to device and a method which are used to withdraw fluid or gaseous samples from containers (1) and/or tubes filled with a medium (2), in particular fermenters, by means of low pressure. An element (5) acting as a return valve is arranged inside a sample probe (3) as an inlet for sample which is to be taken and a supply line (6) which can guide gas and a discharge line (7) which can discharge a sample are arranged on a common side of the element (5).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/068606 A1



MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Entnahme von flüssigen oder gasförmigen Proben aus mit einem Medium (2) gefüllten Behältern (1) und/oder Rohren, insbesondere aus Fermentern, mittels eines Unterdrucks, wobei innerhalb einer Probesonde (3) ein als Rückstellventil wirkendes Element (5) als Eingang für die zu entnehmende Probe angeordnet ist und auf einer gemeinsamen Seite des Elementes (5) eine gasführbare Zuführleitung (6) und eine probeabführbare Abführleitung (7) angeordnet sind.

Vorrichtung und Verfahren zur Probenahme

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Probenahme von flüssigen Proben aus mit einem Medium gefüllten Behältern und/oder Rohren, insbesondere aus Fermentern, mittels Unterdruck, wobei innerhalb einer Probesonde ein als Rückstellventil wirkendes Element als Eingang für die flüssige Probe angeordnet ist, gemäß den Oberbegriffen der Patentansprüche 1 und 17.

Eine Vorrichtung zur Entnahme von Proben aus einem Fermenter ist aus der DE 32 49 399 T1 und der US 4 689 306 bekannt. Für die Entnahme der Probe weist die Vorrichtung einen Probenehmer in Form eines normal geschlossenen Ventils auf, an dessen Gehäuse auf der Seite eines Kontaktes mit einem Probeaufnehmer ein ringförmiger Vorsprung ausgebildet ist, der zur Aufnahme einer Ringnut eines Gehäuses eines normal geschlossenen Ventils des Probeaufnehmers vorgesehen ist. Zwischen dem normal geschlossenen Ventil des Probeaufnehmers und einem Halt des Probeaufnehmers ist ein bakterien-dichter Filter angeordnet, der zu dem normal geschlossenen Ventil des Probenehmers beabstandet ist. Diese Beabstandung hat zur Folge, dass bei der Entnahme einer Probe ein dadurch entstandener Zwischenraum innerhalb der Vorrichtung ebenso mit der Probeflüssigkeit gefüllt werden muss, jedoch nicht als zu überprüfende Probeflüssigkeit in den Probeaufnehmer mitaufgenommen wird. Ein dadurch entstandenes Totvolumen der entnommenen Probe bewirkt, dass zum einen die Probenahme nicht sparsam im Bezug auf das benötigte

- 2 -

Probenvolumen pro Probeentnahme durchgeführt werden kann und zum anderen ein Restvolumen aus der vorangegangenen Probeentnahme innerhalb der Vorrichtung zurückgeblieben ist, das aufgrund seiner Eigenschaften zu einer Verfälschung der Prüfergebnisse der nachfolgend durchgeführten Probeentnahme mit gewünschter Sterilität führen kann.

5

Derartige Probenahmeverrichtungen weisen ein Totvolumen innerhalb des Totraumes bei der Probenahme auf, das zum Einen eine Probenahme mit höherem Volumen erfordert und zum Anderen die Gefahr einer Vermischung der in dem Totvolumen angeordneten Restprobe aus der vorangegangenen Probenahme mit den Probesubstanzen der neuen Probenahme aufwirft.

10

Zudem lassen derartige Vorrichtungen aufgrund des begrenzt ausgebildeten Zwischenraumes Probenahmen mit festgelegtem Volumen zu. Die Entnahme von Proben mit größeren Volumen würde ein vollständiges Auswechseln der Probenahmeverrichtung erfordern.

15

Des Weiteren ermöglichen derartige Probenahmeverrichtungen lediglich eine bestimmte Anzahl von zu entnehmenden Proben pro Zeiteinheit, da hierfür zeitraubende Handgriffe erforderlich sind. Die überwiegende Anzahl der herkömmlichen Probenahmeverrichtungen erfordern den Einbau eines Filters/einer Filtermembran, der/die die Sterilität der entnommenen Probe sicherstellen soll. Dies hat eine aufwendige Zusatzkonstruktion der Vorrichtungen zur Folge.

20

Demzufolge liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Probenahme von flüssigen oder gasförmigen Proben aus mit einem Medium gefüllten Behälter und/oder Rohren mittels Unterdruck zur Verfügung zu stellen, bei der/dem eine Entnahme der Probe ohne Totvolumen unter zuverlässig sterilen Bedingungen möglich ist, wobei die Vorrichtung einen einfachen Aufbau aufweist und kostengünstig in ihrer Herstellung ist.

25

Diese Aufgabe wird vorrichtungsseitig durch die Merkmale des Patentanspruches 1 und verfahrensseitig durch die Merkmale des Patentanspruches 17 gelöst.

30

Ein wesentlicher Punkt der Erfindung liegt darin, dass bei einer Vorrichtung zur Entnahme von flüssigen oder gasförmigen Proben aus mit einem Medium gefüllten ersten Behältern

- 3 -

und/oder Rohren, insbesondere aus Fermentern, mittels Unterdruck eine gasföhrbare Zuföhrleitung und eine probeabföhrbare Abföhrleitung derart angeordnet sind, dass sie auf der dem im ersten Behälter angeordneten Medium abgewandten Seite eines als Rückstellventil wirkenden Elementes liegen. Das als Rückstellventil wirkende Element bildet

5 einen Eingang für die flüssige oder gasförmige Probe und kann innerhalb eines probeaufnehmenden zweiten Behälters oder in einer Leitungsanordnung zwischen Zu- und Abföhrleitung angeordnet sein. Auf diese Weise wird eine einfache und kostengünstige Vorrichtung zur sterilen Probenahme zur Verfügung gestellt, indem mittels Druckdifferenz zwischen dem ersten Behälter und den Leitungen der Vorrichtung, beispielsweise innerhalb

10 des zweiten Behälters, ein selbsttätiges sich Öffnen und sich Schließen des als Rückstellventil wirkenden Elementes bewirkt wird. Denn zunächst wird mittels eines in den Leitungen und gegebenenfalls in dem zweiten Behälter erzeugten Unterdrucks das als Rückstellventil wirkende Element geöffnet, woraufhin die zu entnehmende Probemenge in die Abföhrleitung und gegebenenfalls zusätzlich in den zweiten Behälter einströmt.

15 Anschließend wird mittels eines durch ein zugeföhrtes Gas erzeugten Überdrucks innerhalb der Leitungsanordnung und gegebenenfalls innerhalb des zweiten Behälters ein selbsttätiges Sichschließen des als Rückstellventil wirkenden Elementes bewirkt. Zeitgleich und anschließend findet das vollständige Abföhren der zu entnehmenden Probe aus den Leitungen und gegebenenfalls aus dem zweiten Behälter über die Abföhrleitung mit Hilfe des

20 von dem Gas herröhrenden Überdrucks statt. Da der zweite Behälter während des Abföhrens des Gases vollständig von dem restlichen Medium isoliert ist, ist eine totvolumenfreie Probeentnahme möglich. Ebenso kann bei der Anordnung des Elements innerhalb der Leitungsanordnung ohne das Bestöhen eines zweiten Behälters eine totvolumenfreie Probeentnahme erreicht werden, da eine Isolierung der Leitungsanordnung von

25 dem restlichen Medium während des Abföhrvorganges vorliegt.

Ein derartiges Abföhren der Probe mit einem vorbestimmten Probevolumen, welches zum Beispiel mittels einer Pumpe reguliert wird, aus dem Leitungssystem und gegebenenfalls dem zweiten Behälter der Probenahmeverrichtung hat zeitgleich ein zuverlässiges Entleeren des Leitungssystems mittels des zugeföhrten Gases zur Folge. Da auf diese Weise kein

30 Totraum innerhalb der Probenahmeverrichtung für die Bildung eines Totvolumens entstehen kann, ist eine Entnahme der Probe mit dem gewünschten zu überprüfenden Probevolumen selbst bei kleinen Volumenmengen möglich, ohne dass zusätzliche Probevolumen aufgrund der Bildung eines Totvolumens notwendig wären.

- 4 -

Da das Leitungssystem nach jeder Probeentnahme vollständig mittels des Gases, welches beispielsweise Druckluft sein kann, entleert wird, ist die gesamte Probenahmeverrichtung einschließlich des zweiten Behälters vor Beginn eines weiteren Probenahmeproganges in sich steril. Somit ist eine Probenahme mit einem hohen Grad an Sterilität sichergestellt.

5

Da eine automatische Entleerung auf einfache und wirkungsvolle Weise im Anschluss an die Probenahme stattfindet, ist die erfindungsgemäße Probenahmeverrichtung als Probenahmemodul automatisiert einsetzbar und ermöglicht den Anschluss von Detektionssystemen, die für eine prozessnahe Kontrolle und Regelung/Steuerung der entnommenen Probe und erfindungsgemäßen Vorrichtung dienen.

10

Zudem kann der Zeitraum für einen Probenahmeprogang durch geeignete Kombination von dem zu entnehmenden Probenvolumen, der durch die Pumpe bedingten Fördergeschwindigkeit und der benötigten Zeitspanne für die Entleerung des Leitungssystems ausreichend kurz für Online-Messungen gehalten werden. Dies hat eine höhere Anzahl von Probenahmen pro Zeiteinheit zur Folge.

15

Das Element kann als Rückschlagventil ausgebildet sein und bildet aufgrund seiner Anordnung eine Übergangsstelle zwischen dem im Fermenter angeordneten Medium und den rückseitig angeordneten Zuführ- und Abführleitungen und ermöglicht somit an dieser Grenzflächenposition ein zuverlässiges und schnelles Trennen der entnommenen Probe von dem restlichen Medium durch einen Schließvorgang.

20

Ein Integritätstest zur Überprüfung der Dichtigkeit des als Rückstellventil wirkenden Elementes ist zu einem beliebigen Zeitpunkt möglich. Ein derartiger Test kann vor und nach einem Probenahmeprogang durchgeführt werden und ermöglicht demzufolge eine Erhöhung der Betriebssicherheit im Behälter, der einen Bioreaktor darstellen kann, in Verbindung mit der daran befestigten Probenahmeverrichtung und eine Verbesserung der Handhabung der Probenahmeverrichtung.

25

30

Für einen zusätzlichen Integritätstest, der die Funktion der Probenahmeverrichtung in situ überprüft, ist die gasführbare Zuführleitung nach einer ersten gasführenden Anschlussleitung zum Verbinden der Zuführleitung mit einem Gasversorgungsanschluss gekoppelt. Eine der-

artige Kopplung ist ebenso für die Zuführung des Gases zur Entleerung des Leitungssystems erforderlich.

5 Ein erstes und zweites Ventil sind im Bereich eines ersten und zweiten Endes der ersten gasführenden Anschlussleitung gemäß einer bevorzugten Ausführungsform angeordnet, so dass die Anschlussleitung beiderseitig mittels des Ventils gesperrt werden kann.

10 Zusätzlich sind ein Drucksensor in der gasführenden Anschlussleitung sowie ein erster Sterilfilter im Bereich des Gasversorgungsanschlusses innerhalb der gasführenden Anschlussleitung angeordnet, so dass der sterile Betrieb des Leitungssystems und insbesondere der gasführenden Anschlussleitung sichergestellt und eine Überprüfung des üblicherweise leichten Überdrucks innerhalb der Gasleitung möglich ist.

15 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform sind sowohl die Zuführleitung als auch die Abführleitung innerhalb des ersten Behälters angeordnet und weisen zumindest teilweise eine wärmeisolierende Ummantelung auf. Diese Ummantelung kann mit einer Heiz- und/oder Kühleinrichtung zum Temperieren der Zuführ- und Abführleitungen gekoppelt sein, so dass zur Verlängerung der Aussagekraft der entnommenen Probe während des Probeentnahmeporganges eine Temperierung beziehungsweise Kühlung der Probe innerhalb der Probenahme-
20 nahmesonde möglich ist.

Die Zu- und Abführleitungen sind vorzugsweise derart ausgebildet, dass sie zum Zu- und Abführen von Spülflüssigkeit zu und von dem Element geeignet sind. Die Spülflüssigkeiten sind mittels einer zweiten spülflüssigkeitsführenden Anschlussleitung in die gasführbare Zu-
25 führleitung einspelsbar und dienen zum Spülen des gesamten Leitungssystems, um das Verkleben und Verstopfen, insbesondere der Abführleitung, durch Inhaltsstoffe der Substanzen der Probe zu vermeiden. Die Spülflüssigkeit ist eine sterile Flüssigkeit. Nach dem Spülvorgang wird das Leitungssystem wiederum mit Gas aus der ersten Anschlussleitung mit geringem Überdruck entleert. Hierbei handelt es sich vorzugsweise um ein steriles Gas. Ein
30 derartiger Spülvorgang kann optional zwischen zwei Probenahmeporgängen durchgeführt werden.

Vorteilhaft weist ein Verfahren zur Entnahme von flüssigen oder gasförmigen Proben aus dem mit einem Medium gefüllten ersten Behälter und/oder Rohren mittels Unterdruck folgende Schritte auf:

- 5 - Zuführen eines Gases zu dem als Rückstellventil wirkenden Element auf der dem in dem ersten Behälter angeordneten Medium abgewandten Seite des Elements mittels einer mit mindestens einem Ventil gegenüber anderen Leitungen sperrbaren Zuführleitung,
- 10 - Abführen des Gases von dem als Rückstellventil wirkenden Element mittels einer Abführleitung und Öffnen einer in der Abführleitung angeordneten als Schließventil wirkenden Vorrichtung solange, bis die Zu- und Abführleitungen probenfrei sind,
- Schließen mindestens eines Ventils zum Abkoppeln der Zuführleitung von einem Gasversorgungsanschluss,
- Erzeugung eines Unterdrucks in der Abführleitung, beispielsweise mittels einer Pumpeinrichtung,
- 15 - selbsttätiges sich Öffnen des Elements mittels des erzeugten Unterdrucks und Fördern einer zu entnehmenden Probe aus dem Behälter in die Abführleitung,
- Zuführen eines mit Überdruck erneut zugeführten Gases,
- selbsttätiges sich Schließen des Elements mittels des erzeugten Überdrucks, und
- 20 - Beförderung der Probe aus der Abführleitung mittels des mit Überdruck erneut zugeführten Gases.

25 Zusätzlich kann zur Vermeidung von Verstopfungen und Verklebungen der Abführleitung das Verfahren den Schritt der Zuführung von Spülflüssigkeit und die Durchführung des Integritätstests die Zuführung von Gas unter Abschluss des Vorrichtungsinnenraums mittels Ventilen gegenüber den umliegenden Systemen beinhalten.

Weitere vorteilhafte Ausführungsformen ergeben sich aus den Unteransprüchen.

30 Vorteile und Zweckmäßigkeiten sind der nachfolgenden Beschreibung in Verbindung mit der Zeichnung zu entnehmen. Hierbei zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Entnahme von Proben,

- 7 -

Fig. 2 eine schematische Darstellung eines Ausschnitts der Vorrichtung zur Entnahme von Proben gemäß einer Ausführungsform der Erfindung, und

Fig. 3 eine schematische Darstellung eines Ausschnitts der Vorrichtung zur Entnahme von Proben gemäß einer zweiten Ausführungsform der Erfindung.

Fig. 1 zeigt in einer schematischen Darstellung eine erfindungsgemäße Vorrichtung zur Entnahme von Proben aus einem mit einem Medium gefüllten ersten Behälter 1. In das in dem Behälter 1 enthaltene Medium 2 ist eine Probenahmesonde 3 und ein Rührer 4 zum Umrühren des Mediums 2 eingeführt. Innerhalb der Probenahmesonde 3 ist ein in dieser Figur nicht näher dargestelltes als Rückstellventil wirkendes Element 5 beispielsweise aus Metall oder Kunststoff angeordnet. Das Element 5 weist eine sterile Rückgrenzseite 5a und eine zu dem Medium hingewandte Vordergrenzseite 5b auf, wobei das Medium steril oder nicht-steril ausgebildet sein kann.

An der Rückgrenzseite 5a des Elementes 5 – also auf der sterilen Grenzseite des als Rückstellventil wirkenden Elementes 5 – sind eine gasführbare Zuführleitung und eine probeführbare Abführleitung 7 angeordnet. Über die Abführleitung 7 kann eine Probe, die durch einen Unterdruck einer Pumpe 8 durch das als Rückstellventil 5 hindurch, welches den Eingang zu einer Leitungsanordnung, bestehend aus Zu- und Abführleitung, bildet, die mit einem zweiten in dieser Figur nicht dargestellten Behälter verbunden sein können, aus dem Medium angesaugt wird, in eine hier nicht gezeigte Detektoreinrichtung oder einen hier nicht direkt gezeigten Vorratsbehälter abgeführt werden, wie es durch den Pfeil 9 angedeutet wird.

Die Zuführleitung 6 ist mittels eines T-Stückes 10 mit einer ersten gasführenden Anschlussleitung verbunden, die wiederum mit einem Gasversorgungsanschluss 15 in Verbindung steht. Über den Gasversorgungsanschluss 15 wird Druckluft der Zuführleitung 6 zugeführt, sofern sperrbare Ventile 11 und 14 in ihrer Öffnungsstellung angeordnet sind.

Um eine Zuführung von steriler Druckluft sicherzustellen, ist ein Sterilfilter 12 angeordnet. Zusätzlich wird die unter leichtem Überdruck zugeführte Druckluft mittels eines Manometers 13 druckgeprüft.

An dem weiteren Ende des T-Stückes 10 ist eine zweite spülflüssigkeitsführende Anschlussleitung 17 angeschlossen, die mit einem Behälter 18 in Verbindung steht, in dem Spülflüssigkeit 19, wie beispielsweise destilliertes Wasser, in ausreichendem Maße vorhanden ist. Eine Gas- und Flüssigkeitsanschlussleitung 20 verbindet den Behälter 18 über einen darin angeordneten zweiten Sterilfilter 26 mit einem weiteren Gasversorgungsanschluss 23, um einen Druckausgleich für den Behälter 18 zu schaffen. Dieser Gasversorgungsanschluss 23 ist wahlweise zuschaltbar.

Sofern ein Spülvorgang durchgeführt werden soll, wird ein Ventil 16 zur Zuführleitung 6 hin geöffnet, während die Ventile 11 und 14 der ersten gasführenden Anschlussleitung geschlossen werden. Nachdem die Spülflüssigkeit die Zu- und Abführleitungen 6, 7 über die Pumpe 8 verlassen hat, und eine Spülung der Leitungen 6, 7 und der Rückgrenzseite 5a des Elementes 5 durchgeführt worden ist, wird das Ventil 16 geschlossen und die ersten und zweiten Ventile 11, 14 werden geöffnet, um einen Entleerungsvorgang des Leitungssystems mit den Zu- und Abführleitungen 6, 7 mittels der zugeführten sterilen Druckluft zu bewirken.

Fig. 2 zeigt in einer schematischen Darstellung einen Ausschnitt der Vorrichtung zur Entnahme von Proben gemäß einer Ausführungsform der Erfindung. In dieser Darstellung ist die Probenahmesonde 3 vergrößert dargestellt. Wie der vergrößerten Darstellung der Probenahmesonde entnehmbar ist, besteht diese aus dem unterseitigen zweiten Behälter 3a, der Zuführleitung 6 und der Abführleitung 7, deren Fließrichtungen durch die Pfeile 6a und 7a angedeutet werden, und einer Ummantelung 3b, die wärmeisolierend wirkt. Eine derartige Ummantelung 3b kann zusätzlich mit einer hier nicht gezeigten Heiz- oder Kühleinrichtung verbunden sein, um eine Temperierung oder Kühlung der Probe während ihres Entnahmeproganges zur Verlängerung ihrer Aussagekraft zu erreichen.

Bei einem Probenahmeprogang findet folgender Ablauf statt:

Die Pumpe 8 erzeugt, während das erste und zweite Ventil 11, 14 geschlossen sind, einen Unterdruck innerhalb des Leitungssystems, der eine Probe aus dem zu untersuchenden Medium 2 durch das geöffnete als Rückstellventil wirkende Element 5 hindurch zunächst in den zweiten Behälter 3a befördert. Der erzeugte Unterdruck kann ein automatisches sich Öffnen des Elementes 5 bewirken, dessen Öffnungs- und Schließbewegung durch den Pfeil 5c angedeutet wird.

Das gewünschte Probevolumen der zu entnehmenden Probe wird mittels der Pumpstärke der Pumpe 8 reguliert. Nach Erreichen eines vorbestimmten Probevolumens mit einer vorbestimmten Förderzeit wird Druckluft mit einem leichten Überdruck über die Zuführleitung 6 zugeführt, woraufhin ein automatisches Sichschließen des Elementes 5 stattfindet. Zeitgleich wird die Probe mittels des Druckluftüberdruckes bei geschlossenem Ventil 16 und offenen Ventilen 11 und 14 aus dem Leitungssystem mit den Leitungen 6, 7 derart gefördert, dass es über die Abführleitung 7 in einen hier nicht gezeigten Vorratsbehälter eingespeist wird. Gleichzeitig bewirkt die zugeführte Druckluft zuverlässig eine Entleerung des Leitungssystems, so dass dieses probenfrei und bei Verwendung von steriler Druckluft steril ist.

Für einen durchführbaren Integritätstest zur Überprüfung der Funktion der Probenahmeverrichtung wird über den Gasversorgungsanschluss 15 bei geschlossenem Ventil 16 und nicht betriebener Pumpe 8 Druckluft zur Erzeugung eines Überdrucks dem Leitungssystem zugeführt. Der Überdruck bleibt nach Schließen des Ventils 14 weiterhin erhalten, sofern das als Rückstellventil wirkende Element 5, welches eine Art Sterilgrenze zu dem restlichen Medium 2 bildet, dicht ist. Wenn der Druck hingegen abfällt, deutet dies auf ein undichtes Element 5 hin.

Fig. 3 zeigt in einer schematischen Darstellung einen Ausschnitt der Vorrichtung zur Entnahme von Proben gemäß der Erfindung. Es ist zusätzlich ein Spülflüssigkeitsversorgungsanschluss 22 mit dem Behälter 18 über einen spülflüssigkeitsführenden Teil der Leitung 20 und einem jeweils dazwischen angeordnetem weiteren Sterilfilter 21 und weiterem Ventil 24 verbunden. Der Spülflüssigkeitsversorgungsanschluss 22 dient zum Wiederauffüllen des Behälters 18 mit Spülflüssigkeit. Der gasführende Teil der Leitung 20 weist zusätzlich ein weiteres Ventil 25 zwischen dem Filter 26 und dem Gasversorgungsanschluss 23 zum Zuführen, Abführen oder Dosieren von Gas auf.

Die Ausführung der Erfindung ist nicht nur auf das beschriebene Beispiel und die hervorgehobenen Aspekte beschränkt, sondern ist im Rahmen der Ansprüche ebenso in einer Vielzahl von Abwandlungen möglich, die im Rahmen fachgemäßen Handelns liegen.

Bezugszeichenliste

	1	erster Behälter
	2	Medium
5	3	Probenahmesonde
	3a	zweiter Behälter
	3b	wärmeisolierende Ummantelung
	4	Rührer
	5	als Rückstellventil wirkendes Element
10	5a	Rückseite des Elementes
	5b	Vorderseite des Elementes
	5c	Bewegungsrichtung des Elementes
	6	Zuführleitung
	6a	Fließrichtung innerhalb der Zuführleitung
15	7	Abführleitung
	7a	Fließrichtung innerhalb der Abführleitung
	8	Pumpe
	9	Abführrichtung
	10	T-Stück
20	11, 14, 16, 24, 25	Ventile
	12, 21, 26	Sterilfilter
	13	Manometer
	25, 23	Gasversorgungsanschluss
	17	spülflüssigkeitsführende Anschlussleitung
25	18	dritter Behälter
	19	Spülflüssigkeit
	20	Gas- und Spülflüssigkeitsanschlussleitung
	22	Spülflüssigkeitsversorgungsanschluss
	23	Gasversorgungsanschluss

Vorrichtung und Verfahren zur Probenahme

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Entnahme von flüssigen oder gasförmigen Proben aus mit einem Medium (2) gefüllten ersten Behältern (1) und/oder Rohren, insbesondere aus Fermentern, mittels Unterdruck, wobei innerhalb einer Probesonde (3) ein als Rückstellventil wirkendes Element (5) als Eingang für die zu unternehmende Probe angeordnet ist, dadurch gekennzeichnet, dass,
5 auf der dem in dem ersten Behälter (1) angeordnetem Medium (2) abgewandten Seite des Elements (5) eine gasführbare Zuführleitung (6) und eine probeabführbare Abführleitung (7) angeordnet sind.
- 10 2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die gasführbare Zuführleitung (6) und die probeabführbare Abführleitung (7) jeweils mit einer probeaufnehmenden zweiten Behälter (3a) verbunden sind.
- 15 3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Element (5) innerhalb einer Leitungsanordnung zwischen Zuführ- und Abführleitung (6, 7) angeordnet ist.
- 20

- 2 -

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 – 3,
dadurch gekennzeichnet, dass
die gasföhrbare Zuföhrleitung (6) in die Abföhrleitung (7) derart ausgebildet sind, dass
sie zum Zu- und Abföhren von Gasen mit Öberdruck zu und von dem als RÖckstell-
5 ventil wirkenden Element (5) geeignet sind.
5. Vorrichtung nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet, dass
das als RÖckstellventil wirkende Element (5) derart ausgebildet ist, dass es mittels
10 dem Zuföhren des Gases mit Öberdruck selbsttätig schließbar ist.
6. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Abföhrleitung (7) mit einer den Unterdruck erzeugenden Einrichtung (8) verbun-
den ist.
- 15 7. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Zuföhrleitung (6) und die Abföhrleitung (7) innerhalb des ersten Behälters (1) an-
geordnet sind und zumindest teilweise eine Ummantelung (3b) zur Temperierung
20 und/oder KÖhlung der Leitungen (6, 7) aufweisen.
8. Vorrichtung nach Anspruch 7,
gekennzeichnet durch
eine Heizeinrichtung zum Temperieren oder eine KÖhleinrichtung zum KÖhlen der
25 Zuföhrleitung (6) und der Abföhrleitung (7) innerhalb der Ummantelung (3b).
9. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
die gasföhrbare Zuföhrleitung (6) an eine erste gasföhrende Anschlussleitung zum
30 Verbinden der Zuföhrleitung (6) mit einem Gasversorgungsanschluss (15) ange-
schlossen ist.

- 3 -

10. Vorrichtung nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet, dass
ein erstes und zweites Ventil (11, 14) im Bereich des ersten und zweiten Endes der
Anschlussleitung angeordnet sind.
- 5 11. Vorrichtung nach Anspruch 9 oder 10,
dadurch gekennzeichnet, dass
ein Drucksensor (13) in der gasführenden Anschlussleitung angeordnet ist.
- 10 12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 – 11,
dadurch gekennzeichnet, dass
ein erster Sterilfilter (12) in der gasführenden Anschlussleitung angeordnet ist.
13. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass
15 die Zu- und Abführleitungen (6, 7) derart ausgebildet sind, dass sie zum Zu- und Ab-
führen von Spülflüssigkeiten zu und von dem Element (5) geeignet sind.
14. Vorrichtung nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, dass
20 die Zuführleitung (6) an eine zweite spülflüssigkeitsführende Anschlussleitung (17) an-
schließbar ist.
15. Vorrichtung nach Anspruch 14,
dadurch gekennzeichnet, dass
25 die spülflüssigkeitsführende Anschlussleitung (17) mit einem eine Spülflüssigkeit (19)
enthaltenden dritten Behälter (18) verbunden ist.
16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 – 15,
dadurch gekennzeichnet, dass
30 der dritte Behälter (18) zum Druckausgleich mit einem weiteren Gasversorgungsan-
schluss (23) über eine weitere gasführende Anschlussleitung (20) mit einem darin
angeordneten weiteren Sterilfilter (26) verbunden ist.

- 4 -

17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 – 16,
dadurch gekennzeichnet, dass
der dritte Behälter (18) zusätzlich mit einem Spülflüssigkeitsversorgungsan-
schluss (22) über eine weitere spülflüssigkeitszuführende Anschlussleitung (20) mit
5 einem darin angeordneten weiteren Sterilfilter (21) verbunden ist.
18. Verfahren zur Entnahme von flüssigen oder gasförmigen Proben aus mit einem Me-
dium (2) gefüllten Behältern (1) und/oder Rohren, insbesondere aus Fermentern mit-
tels Unterdruck, wobei innerhalb einer Probesonde (3) ein als Rückstellventil wirken-
10 des Element (5) als Eingang für die zu entnehmende Probe angeordnet ist,
gekennzeichnet durch
folgende Schritte:
- Zuführen eines Gases zu dem als Rückstellventil wirkenden Element (5) auf der
dem in dem Behälter (1) angeordneten Medium (2) abgewandten Seite des Ele-
15 ments (5) mittels einer gegenüber anderen Leitungen sperrbaren Zuführlei-
tung (6),
 - Abführen des Gases von dem als Rückstellventil wirkenden Element (5) mittels ei-
ner Abführleitung (7) und Öffnen einer in der Abführleitung (7) angeordneten als
Schließventil wirkenden Vorrichtung (8) solange, bis die Zu- und Abführleitun-
20 gen (6, 7) probefrei sind,
 - Schließen mindestens eines Ventils (11) zum Abkoppeln der Zuführleitung (6) von
einem Gasversorgungsanschluss (15),
 - Erzeugung eines Unterdrucks in Bezug auf den im Behälter (1) bestehenden
Druck in der Abführleitung (7),
 - 25 - selbsttätiges Sichöffnen des Elements (5) mittels des erzeugten Unterdrucks und
Fördern einer zu entnehmenden Probe aus dem Behälter (1) in die Abführlei-
tung (7),
 - Zuführen eines mit Überdruck in Bezug auf den im Behälter (1) bestehenden
Druck erneut zugeführten Gases,
 - 30 - selbsttätiges Sichschließen des Elements (5) mittels des erzeugten Überdrucks,
und
 - Beförderung der Probe aus der Abführleitung (7) mittels des mit Überdruck erneut
zugeführten Gases.

- 5 -

19. Verfahren nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet, dass
zur Vermeidung von durch Inhaltsstoffe der Probe verursachte Verstopfungen und
Verklebungen innerhalb der Abführleitung (7) eine Spülflüssigkeit (19) nach dem
5 Schritt der Beförderung der Probe aus der Abführleitung (7) über die Zuführlei-
tung (6) zugeführt und über die Abführleitung (7) abgeführt wird.
20. Verfahren nach Anspruch 19,
dadurch gekennzeichnet, dass
10 nach dem Schritt des Zu- und Abführens der Spülflüssigkeit (19) die Schritte des
Zu- und Abführens des Gases wiederholt werden.

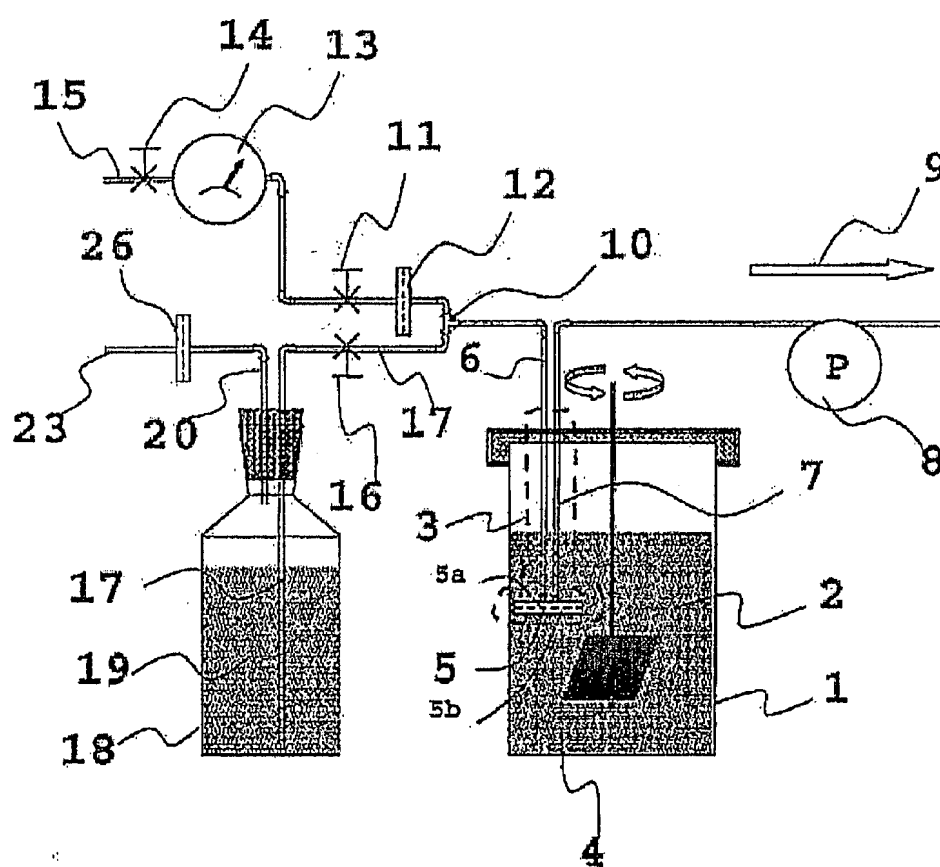


Fig. 1

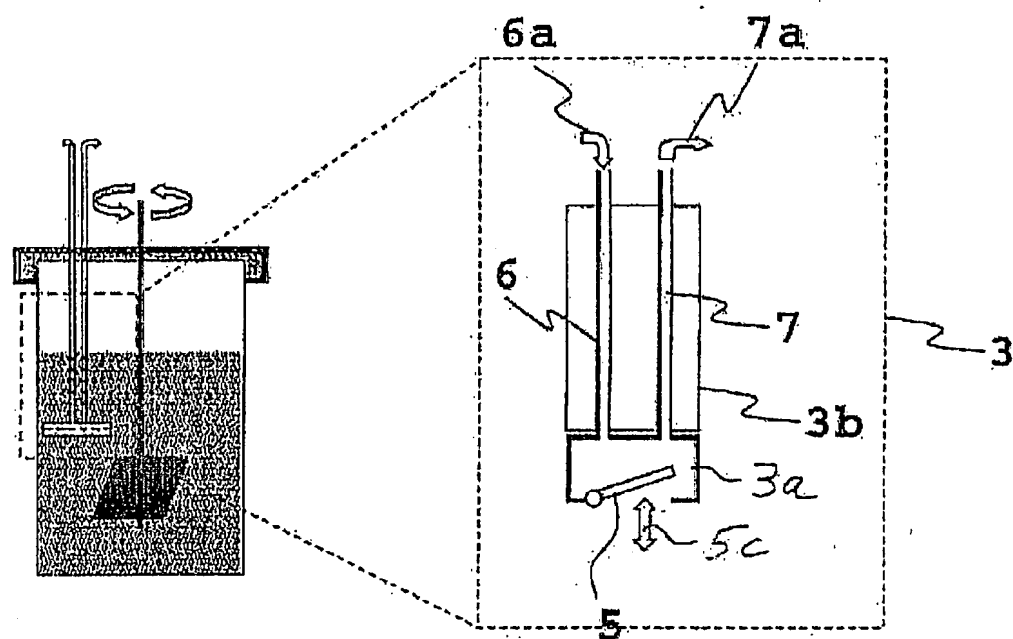


Fig. 2

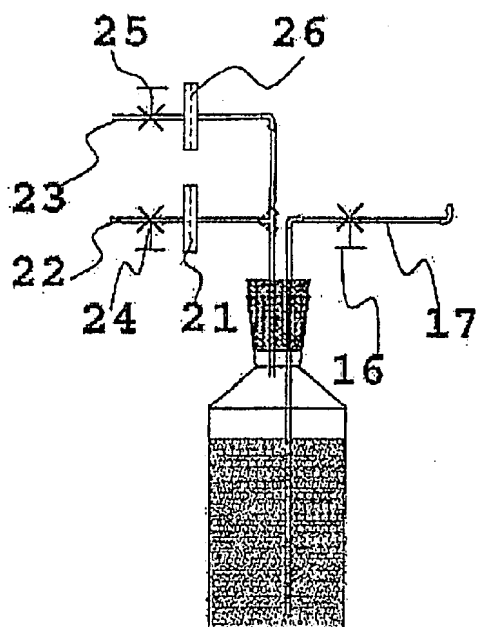


Fig. 3

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12M1/26 G01N1/20 G01N1/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12M G01N F16K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 046 011 A (OLSEN ET AL) 6. September 1977 (1977-09-06)	1-5, 9, 10, 18
Y	das ganze Dokument	6-9, 11-20
Y	US 2001/004449 A1 (SUZUKI MOTOO ET AL) 21. Juni 2001 (2001-06-21) Absätze '0049! - '0069!; Abbildungen 1-12	6-9, 11-20
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 010, Nr. 017 (C-324), 23. Januar 1986 (1986-01-23) & JP 60 172279 A (HITACHI SEISAKUSHO KK), 5. September 1985 (1985-09-05) Zusammenfassung	1-6, 9-12, 18
	----- -/-- -----	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. April 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/06/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cantalapiedra, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 017, Nr. 589 (C-1124), 27. Oktober 1993 (1993-10-27) & JP 05 176752 A (TOYO ENG CORP), 20. Juli 1993 (1993-07-20) Zusammenfassung -----	1-20
A	DE 44 07 439 A1 (FORSCHUNGSZENTRUM JUELICH GMBH, 52428 JUELICH, DE) 14. September 1995 (1995-09-14) Spalte 3, Zeile 15 - Spalte 4, Zeile 31; Abbildung 1 -----	1

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/050115

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4046011	A	06-09-1977	KEINE		
US 2001004449	A1	21-06-2001	JP	2001173820 A	29-06-2001
JP 60172279	A	05-09-1985	KEINE		
JP 05176752	A	20-07-1993	JP	3137396 B2	19-02-2001
DE 4407439	A1	14-09-1995	CH	688414 A5	15-09-1997